

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07300421 A**(43) Date of publication of application: **14 . 11 . 95**

(51) Int: Cl

A61K 35/56
A61K 7/00
A61K 31/21
A61K 31/23
A61K 31/235
A61K 31/24
A61K 31/60
A61K 31/70

(21) Application number: **06126722**(22) Date of filing: **28 . 04 . 94**(71) Applicant: **ITANO REITOU KK**(72) Inventor: **YAMASHITA EIJI****(54) ANTI-INFLAMMATORY AGENT**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain an anti-inflammatory agent having stability of an active ingredient higher than that of a conventional anti-inflammatory agent blended with astaxanthin, being expected to have higher effect, capable of lightening adverse effect of other anti-inflammatory agents and medicine components.

CONSTITUTION: An anti-inflammatory agent comprises a diester of astaxanthin, preferably a fatty acid diester or a glycerophosphoric acid diester of astaxanthin. The diesters are extracted from a krill. When the diesters are identified by using a

high-performance liquid chromatography, a column of RPC Microbondapach NH₂ made of Waters Inc. (8mm. i. d×10mm) is used and n-hexane:2-propanolmethanol=75:15 is used for a mobile phase. In the case of making the diester flow at 2m/minute flow rate and observing absorption at 470nm by an ultraviolet light and visible light absorption spectrum detector, the diesters having a retention time providing the maximum peak in the range of 0.5-2.5 minute are preferable. When the diesters are blended with an aspirin preparation, adverse effects are lightened and an aspirin acid agent having increased effect can be obtained.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-300421

(43) 公開日 平成7年(1995)11月14日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/56	A B E	7431-4C		
7/00				
31/21		9455-4C		
31/23		9455-4C		
31/235		9455-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 7 書面 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-126722

(22) 出願日 平成6年(1994)4月28日

(71) 出願人 591265954

イタノ冷凍株式会社

徳島県鳴門市瀬戸町明神字式軒家33番地の
2

(72) 発明者 山下 栄次

徳島県徳島市北矢三町3-5-46-301

(54) 【発明の名称】 抗炎症剤

(57) 【要約】

【構成】 アスタキサンチンジエステル類を含有すること
を特徴とする抗炎症剤。

【効果】 本発明の抗炎症剤は、有効成分としてアスタキ
サンチンのジエステル類を配合することにより従来のア
スタキサンチンを配合した抗炎症剤よりも有効成分の安
定性が高く、より高い効果が期待でき、また他の抗炎症
剤や薬品成分の副作用も軽減する抗炎症剤を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アスタキサンチンのジエステル類を配合することを特徴とする抗炎症剤。

【請求項 2】 オキアミから抽出されたアスタキサンチンのジエステル類を配合することを特徴とする抗炎症剤。

【請求項 3】 アスタキサンチンのジエステル類の物性が、高速液体クロマトグラムを用いて同定する時、ウォーターズ社製 R P C マイクロボンドパック NH₂ (8 m m. i. d x 100 m m) のカラムを使用し、移動相に n-ヘキサン：2-プロパノール：メタノール=75：15：15 を用いて、流速 2 m l / m i n. で移動相を流した時、紫外可視吸収スペクトル検出器で 470 n m の吸収を観測した場合、保持時間が 0.5 分以上から 2 分 30 秒以下までの範囲に極大ピークが得られるアスタキサンチンのジエステル類を配合することを特徴とする抗炎症剤。

【請求項 4】 アスタキサンチンのジエステル類のジエステル類が、脂肪酸ジエステル類、グリセロリン酸ジエステル類より選択される同種または異種のエステルより構成されるアスタキサンチンのジエステル類を配合することを特徴とする抗炎症剤。

【請求項 5】 アスタキサンチンのジエステル類のジエステル類が、エイコサペンタエン酸 (E P A)、ドコサヘキサエン酸 (D H A)、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ステアリン酸から選択される同一または異種の脂肪酸のより構成されるアスタキサンチンの脂肪酸ジエステル類を配合することを特徴とする抗炎症剤。

【請求項 6】 アスタキサンチンのジエステル類を配合することを特徴とする副作用を持つ医薬品の副作用防止方法及び副作用を軽減した医薬品。

【請求項 7】 アスタキサンチンのジエステル類を配合することを特徴とするアスピリンの効果を増大させ、かつアスピリンの副作用を軽減したアスピリン製剤。

【発明の詳細な説明】**【001】**

【産業上の利用分野】 本発明は特殊なアスタキサンチン誘導体を含有する抗炎症剤に関する。

【002】

【従来の技術】 アスタキサンチンの単体またはアスタキサンチンの一部のエステル誘導体を抗炎症剤として用いることはすでに公知となっている。例えば特開平 2-49091 ではアスタキサンチン、アスタキサンチンのオレイン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステルなどのアスタキサンチンのモノエステルを抗炎症剤の有効成分としている。

【003】 しかしこれらのアスタキサンチンの単体やアスタキサンチンのモノエステルは、空気中の酸素による酸化分解を受けやすく物理的安定性が悪く抗炎症剤の製造工程や製剤の保存期間中に経時的に分解され有効性を

失活してしまう。

【004】 またアスタキサンチンの単体やモノエステル体は腸管や皮膚から生体内に吸収されにくいという欠点があった。

【005】 またアスタキサンチンの公知のモノエステルは高価であり汎用の抗炎症剤としては使いにくいという欠点があった。

【006】 一方、現在多くの医薬品がその副作用の問題で円滑な使用を制限されているが、医薬品の副作用を軽減するには副作用のない新薬の開発ぐらいいかに有効な手段がなく、この方法だと膨大な開発費用と時間が必要になるという問題があった。

【007】 また、アスピリンは現在抗炎症剤として最も汎用されている成分のひとつであるが、アスピリンを配合した製剤を服用すると食欲不振、胸やけ、胃痛、悪心、嘔吐、消化管出血、耳鳴り、難聴、めまい、頭痛、興奮、過呼吸、代謝性アシドーシス、発疹、浮腫、鼻炎様症状、結膜炎、剥脱性皮膚炎、脳疾患、ライ症候群等の副作用を生じることがあり、使いにくいという問題があった。

【008】

【発明が解決しようとする問題点】 本発明の目的は物理的に安定で、腸管や皮膚から吸収されやすく、安価に入手可能なアスタキサンチンのジエステル体を主成分とする抗炎症剤を提供すること。及びアスタキサンチンのジエステル体を配合することを特徴とする副作用の軽減された医薬品及びアスピリン製剤を提供するものである。

【009】

【課題を解決するための手段】 斯かる事情にかんがみ本発明者らは製造工程や経時的にも安定で、腸管や皮膚から吸収されやすく、安価に入手可能なアスタキサンチンの誘導体を開発すべく鋭意検討を重ねた結果、アスタキサンチンのジエステル誘導体類がこれらの条件を満たし抗炎症剤の有効成分として優れた効果を示すことを見だし、またこれらのジエステルをアスピリン製剤等の副作用が問題になっている医薬品類に配合するとその医薬品の副作用が軽減されることを見いだした。またこれらの効果は特定の H P L C 条件で分取されるアスタキサンチンジエステルやオキアミ抽出のアスタキサンチンジエステルが特に有効であることを見だし本発明を完成した。即ち本発明はアスタキサンチンのジエステル誘導体類を有効成分とすることを特徴とする抗炎症剤と副作用を軽減した医薬品を提供するものである。以下、本発明を更に詳細に説明する。

【010】 本発明のアスタキサンチンのジエステルを構成するアスタキサンチンとは 3, 3'-ジヒドロキシ-β, β'-カロテン-4, 4'-ジオン又はその立体異性体である。

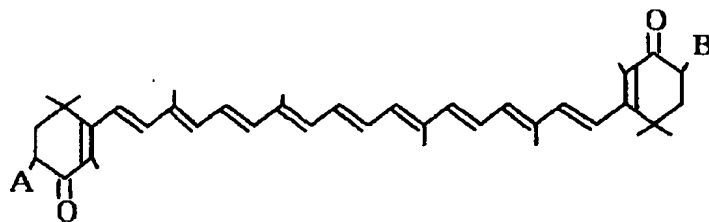
【011】 このアスタキサンチンの立体異性体には (3 R, 3' R)-アスタキサンチン、(3 R, 3' S)-

アスタキサンチン、及び(3S, 3'S)-アスタキサンチンがあるが本発明にはそのいずれの立体異性体も使用できる。

【012】本発明の請求項1から7のアスタキサンチン*

*のジエステル類とは、ジエステル構造を取り得る物質であれば特に限定されないが、その具体例としては以下の構造式からなるものがある。

【013】

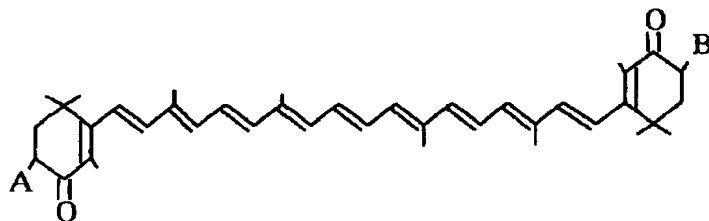


【014】A、Bは、-OR (Rは炭素数1以上50以下の炭化水素類)、グリシン、アラニン等のアミノ酸エステル類、酢酸エステル、クエン酸エステル等のカルボン酸エステル及びその塩類、又はリン酸エステル、硫酸エステル等の無機酸エステル類及びその塩類、グルコシド等の糖エステル(配糖体)類、又は高度不飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸又は飽和脂肪酸から選択される脂肪酸※

※エステル類、糖脂肪酸エステル類、グリセロ糖脂肪酸エステル類、スフィンゴ糖脂肪酸エステル類、グリセロ脂肪酸エステル類、グリセロリン酸エステル類等から選択される同種又は異種のジエステルより構成される。

【015】本発明のアスタキサンチンのグリセロリン酸のジエステルとは以下の構造式を有する。

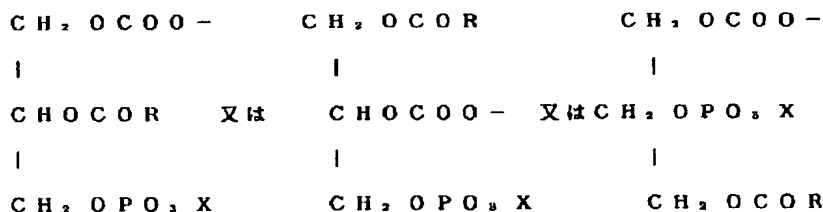
【016】



【017】(A、Bはオレイン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル等の脂肪酸エステル類又は以下の構造式を有するグリセロリン酸エステル類★

★より選択される。)

【018】



【019】(Rは水素又はDHA、EPA、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸等の高度不飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸又は飽和脂肪酸から選択される脂肪酸類から選択される。Xは水素又はコリン、エタノールアミン、セリン、イノシトールより選択される。)

【020】これらのアスタキサンチンのジエステル類の内、安定性が良好でかつ価格が安価で比較的容易に入手可能な抗炎症剤の原料として特に適しているアスタキサンチンのジエステル類としては、アスタキサンチンの脂肪酸エステル類およびアスタキサンチンのグリセロリン酸のジエステルがある。

【021】アスタキサンチンの脂肪酸ジエステルのうち特に抗炎症剤として有効なもの例としては、アスタキサンチンジラウリン酸エステル、アスタキサンチンジミリスチン酸エステル、アスタキサンチンジペンタデカン酸エステル、アスタキサンチンジパルミチン酸エステル、アスタキサンチンジパルミトオレイン酸エステル、

アスタキサンチンジヘプタデカン酸エステル、アスタキサンチンジエライジン酸エステル、アスタキサンチンジリノール酸エステル、アスタキサンチンペトロセリン酸エステル、アスタキサンチンパクセン酸エステル、アスタキサンチンエレオステアリン酸エステル、アスタキサンチンブニシン酸エステル、アスタキサンチンリカン酸エステル、アスタキサンチンパリナリン酸エステル、アスタキサンチンガドール酸エステル、アスタキサンチン5-エイコセン酸エステル、アスタキサンチン5-ドコセン酸エステル、アスタキサンチンセトール酸エステル、アスタキサンチンエルシン酸エステル、アスタキサンチン5, 13-ドコサジエン酸エステル、アスタキサンチンセラコール酸エステル、アスタキサンチンデセン酸エステル、アスタキサンチンステリング酸エステル、アスタキサンチンドデセン酸エステル、アスタキサンチンジオレイン酸エステル、アスタキサンチンジステアリン酸エステル、アスタキサンチンジエイコサペンタエン

酸エステル、アスタキサンチンジドコサヘキサエン酸エステル、アスタキサンチンジリノール酸エステル、アスタキサンチンジリノレン酸エステル、アスタキサンチンジアラキドン酸エステル等のアスタキサンチン脂肪酸エステル類がある。

【022】アスタキサンチングリセロリン酸エステル類の例としてはアスタキサンチングリセロリン酸エステル、アスタキサンチングリセロリン酸パルミチン酸、アスタキサンチングリセロフォスファチジルコリンパルミチン酸、アスタキサンチングリセロフォスファチジルコリンDHA、アスタキサンチングリセロフォスファチジルイノシトールパルミチン酸、アスタキサンチングリセロフォスファチジルイノシトールDHA、アスタキサンチングリセロフォスファチジルイノシトールリノール酸、アスタキサンチングリセロフォスファチジルコリンリノール酸等がある。

【023】本発明のアスタキサンチンジエステルはアスタキサンチンを持つ生物由来の天然のアスタキサンチンジエステル含有物を使用することもできる。これら天然由来のアスタキサンチンジエステル含有物の例としては、例えばファフィア等の酵母類、ヘマトコッカス等の藻類、フクジュソウ等の種子植物、サンゴ等の空腸動物、オキアミ、エビ、カニ等の甲殻類等から抽出されたアスタキサンチンのジエステル体があるが価格が安価で臭いが少なく薬理活性効果のすぐれているオキアミ由来のアスタキサンチンジエステルが特に有用である。

【024】本発明の請求項2のオキアミとは軟甲亜綱に属するオキアミ目の甲殻類またはその抽出物であればよい。オキアミの例としては、通称、オキアミ、南極オキアミ、またはクリル (Krill) と呼ばれるエウファシアセア スペルバ (またはエウファシア スペルバ) やエウファシアセア ニクチファネス、エウファシアセア ネマトスセリス、エウファシアセア パシフィカ等があるが、中でも南極オキアミは、安価に大量に捕獲できることから本発明に利用するオキアミとして特に適している。

【025】本発明の請求項2のアスタキサンチンのジエステルはオキアミの凍結物、煮物、蒸物、乾燥物、粉碎物等の抽出物も利用できる。

【026】本発明の請求項2のオキアミのジエステル型アスタキサンチンの抽出法、濃縮法、精製法等は特開平3-48884及び特開平2-49091に記述されている遊離型のアスタキサンチン等の天然カロテノイドの抽出法を利用することもでき、また従来の天然物からの油溶成分の抽出法も利用できる。

【027】例えば、ジエステル型アスタキサンチンが油性物質であることから、必要に応じそれらの天然物をアセトン、アルコール、酢酸エチル、ベンゼン、クロロホルム等の油性有機溶媒でアスタキサンチン含有成分を抽出し有害な有機溶媒を常法により除去してジエステ

ル型のアスタキサンチン濃縮物が得られるが、その抽出方法は特に限定されない。またこれらを第十二改正日本薬局法 (廣川書店、1991) 及び第六版食品添加物公定書解説書 (廣川書店、1992) に掲載された既存の乳化剤で乳化させて使用することもできる。

【028】本発明者らの研究によるとこれら天然抽出物中の全アスタキサンチンにおけるアスタキサンチンジエステルの存在比率が低いと本発明の目的とする十分な安定性及び抗炎症効果を発揮することができない。本発明者の研究により、以下の条件の高速液体クロマトグラム (HPLC) 法で測定する時、本発明に使用できる天然抽出物はアスタキサンチンジエステルのピーク面積の比率が、全アスタキサンチンの30%以上含有する抽出物でなければならない。

【029】詳しくはウォーターズ社製マイクロホンダバックNH₂ (8mm. i. d x 100mm) のカラムを使用し、移動相にn-ヘキサン:2-プロパノール:メタノール=75:15:15を用いて、流速2ml/min. で移動相を流した時、紫外可視吸収スペクトル検出器で470nmの吸収を観測した場合、保持時間が0分以上から5分以下のアスタキサンチン及びその誘導体のピーク面積の合計を100%とした時のアスタキサンチンのジエステル体のピーク面積の比率を求めた時、全アスタキサンチンピーク面積の30%以上含有する抽出物でなければならない。

【030】また、本発明者らの研究によると上記と同一のHPLC条件により保持時間0.5分から2分30秒までに極大ピークのあるアスタキサンチンのジエステル類は、アスタキサンチン単体及びアスタキサンチンのモノエステル誘導体よりも、安価に大量に入手でき、安定性も高く抗炎症剤及びアスピリンの副作用軽減剤の原料としてすぐれている。

【031】本発明のアスタキサンチンのジエステルとして、上記のHPLC条件を満たす市販のアスタキサンチンジエステル含有抽出物が使用できる場合もあり、その例としてはイタノ冷凍株式会社製のAstax (アスタックス)、オキアミオイル等があるがこれに限定されない。

【032】本発明の請求項6のアスタキサンチンのジエステルが副作用軽減効果を発揮しうる、副作用のある医薬品とその副作用の例としては以下のような医薬品とその副作用がある。

【033】例えばヒドロコルチゾン等のステロイド性抗炎症薬の副作用である催奇形成及び消化器障害。アスピリン、フェニルブタゾン、インドメタシン、メフェナム酸、イブプロフェン等の非ステロイド性抗炎症薬の副作用である消化器障害。AZT等の抗エイズ薬の副作用である神経障害及び血液障害。ナイトロジェンマスタード等の抗悪性腫瘍薬の副作用である骨髄障害及び催奇形成。クロラムフェニコール、テトラサイクリン、ストレ

10

20

30

40

50



7

ブトマイシン、カナマイシン等の抗生物質の副作用である骨髄障害、催奇形成、肝障害、神経障害。クロルプロマジン、レセルピン等の抗精神病薬の副作用である神経障害及び血液障害等がある。

【034】本発明の抗炎症剤に配合するアスタキサンチンのジエステルの抗炎症剤への配合量はそのアスタキサンチンのジエステル類の精製度、純度により異なるが抗炎症剤中のこれらアスタキサンチン誘導体類が純品換算で0.001%重量以上になるよう添加すればよい。

【035】アスタキサンチンジエステルの副作用のある医薬品及びアスピリン製剤への配合量は副作用のある医薬品1molに対してアスタキサンチンのジエステルを0.01mol以上添加した配合比率で製剤化する。例えばアスピリンの場合はアスピリンアルミニウム1molに対しアスタキサンチンのジエステルを純品換算で0.01mol以上添加して医薬品を製剤化すれば良い。

【036】本発明の抗炎症剤の剤形は歯磨き、うがい薬、トローチなどの口腔用剤類、浴用剤類、シャンプー、リンス、ヘアトニック、ヘアクリーム、養毛剤、育毛剤、頭皮用剤等の頭皮毛髪用剤類、クリーム、化粧水、乳液、リップクリーム、パック等の化粧品類、錠剤、カプセル、ソフトカプセル等の医薬品類、健康食品類、及び点眼薬、軟膏、塗薬、パップ剤などの抗炎症成分の添加可能なすべての剤形をとることができる。

【037】本発明の抗炎症剤に既存の抗炎症成分または消炎成分を併用又は混用すると抗炎症作用の相乗効果が発揮できるのでこれら既存の抗炎症成分または消炎成分をアスタキサンチンのジエステルと併用または混用することができる。これは既存の抗炎症剤とアスタキサンチンのジエステルの抗炎症作用が異なる生理機構により作用する理由によるものと考えられる。

【038】これらの相乗効果の発揮し得る消炎成分としてはアニリン誘導体型消炎剤、サリチル酸誘導体型消炎剤、ピラゾロン誘導体型消炎剤、インドメタシン系消炎剤、メフェナム酸系消炎剤、抗痛風剤、鎮けい剤、鎮咳剤、去たん剤、気管支拡張剤、呼吸機能改善剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、好炎酵素剤等がある。

【039】本発明のアスタキサンチンのジエステルを配合した抗炎症剤には安定剤として抗酸化能を持つ物質を添加することができ、例えばビタミンA、ビタミンB、ビタミンC、ビタミンE及びこれらのビタミン誘導体、アスタキサンチンの単体、アスタキサンチンモノエステル、システイン、グルタチオン、グルタチオンペルオキシターゼ、クエン酸類、リン酸類、ポリフェノール類、核酸類、漢方薬類、海草類、無機物及び日本薬局法に抗酸化機能を保持する記述がある既存の抗酸化剤より選択される一種又は二種以上の混合物を併用して添加することもできる。

【040】本発明の抗炎症剤に配合するアスタキサンチ

(5)



8

特開平7-300421

ンジエステル体及びアスタキサンチンのモノグセロリン酸誘導体として、アスタキサンチンのジエステル誘導体およびアスタキサンチンのモノグセロリン酸誘導体の蛋白質結合体を使用することもできる。

【041】本発明の抗炎症剤に配合するアスタキサンチンのジエステルの蛋白質結合体とはこれらの誘導体とプロテインとが結合したものであればよく特に限定されない。

【042】本発明のアスタキサンチンの蛋白質結合体とはアスタキサンチンとプロテインとが結合したものであればよく例えばアクトミオシン結合型アスタキサンチン等があるがこれに限定されない。

【043】本発明のアスタキサンチンのジエステル類は、アスタキサンチンのモノエステル類よりも物理的安定性の点ですぐれている。これはアスタキサンチンの持つ2つのOH基が2つともエステル結合により空気酸化に対して保護されているためであると考えられるが、生体中では酵素によりエステル結合が加水分解されアスタキサンチンの遊離体に変換されるためアスタキサンチンの薬理効果にはなんら影響しない。

【044】アスタキサンチンの単体及びアスタキサンチンのモノエステルは抗炎症剤の製造工程や保存期間中に速やかに分解されアスタキサンチンの薬理作用を速やかに消失してしまうが、アスタキサンチンのジエステル体は遊離体よりもはるかに安定性が良好である。

【045】本発明のアスタキサンチンジエステル体には必要に応じてゼラチン、油脂類、等の被膜剤で被膜したものをを使用することもできる。

【046】

【作用】本発明の抗炎症剤に添加されたアスタキサンチンジエステル類はアスタキサンチンの2つの水酸基がエステル結合により保護されているため物理的にアスタキサンチンやアスタキサンチンのモノエステルよりも安定性がよく製剤中で酸化分解されにくい。しかし生体中に取り込まれると生体内酵素により速やかにアスタキサンチンに加水分解され分子内に持つ2つのケト基と水散基の存在により生体組織中で極めて高いラジカルスカベンジング作用を示し脂質ヒドロペルオキシド生成を抑制し過酸化脂質の生成を防止することにより生体細胞の炎症の回復、遅延、防止、及び薬品の副作用軽減に優れた作用を安定して示すものと考えられる。

【047】

【実施例】以下、本発明を実施例、比較例により詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

【048】実施例1

本発明に使用できるアスタキサンチンジ脂肪酸エステル(全重量中の総アスタキサンチンジエステル類濃度5.3%重量、イタノ冷凍社製)のジエステルを構成する脂肪酸組成の例を以下に示す。ただし本発明に使用できるアスタキサンチンジエステルはこれに限定されるもので

50

はない。(以下の実施例、比較例には特に指定のない限* *り本品を単にアスタキサンチンジエステルと略す。)

脂 肪 酸	脂肪酸組成比 (重量%)
1 2 : 0	4 . 2
1 4 : 0	1 7 . 1
1 5 : 0	1 . 0
1 6 : 0	2 2 . 4
1 6 : 1 (n - 7)	5 . 9
1 6 : 2	0 . 1
1 7 : 0	2 . 4
1 7 : 1	0 . 1
1 8 : 1 (n - 9)	8 . 1
1 8 : 1 (n - 7)	1 2 . 4
1 8 : 2 (n - 6)	1 . 7
1 8 : 3 (n - 3)	2 . 0
1 8 : 4 (n - 3)	2 . 2
2 0 : 1	0 . 1
2 0 : 2	0 . 1
2 0 : 3	0 . 1
2 0 : 5 (n - 3)	7 . 6
2 2 : 1 (n - 9)	0 . 5
2 2 : 5	0 . 1
2 2 : 6 (n - 3)	4 . 4
2 4 : 1	0 . 1
そ の 他	7 . 4

【049】比較例1

(安定性試験) 下記のアスタキサンチン及びその誘導体の98℃、30分の加熱処理後における安定性を比較し※

※た。過熱前を100%として過熱後の力価を百分率で表した。力価の測定はHPLC法によった。

98℃、30分の加熱処理後の力価

アスタキサンチン（化学合成品）	53%
アスタキサンチンモノパルミチン酸エステル	79%
アスタキサンチンモノステアリン酸エステル	73%
アスタキサンチンモノオレイン酸エステル	77%
アスタキサンチンジパルミチン酸エステル	93%
アスタキサンチンジステアリン酸エステル	95%
アスタキサンチンジオレイン酸エステル	93%
アスタキサンチンジエステル	94%

【050】比較例2

（カラギーナン誘発性足浮腫に対する抗炎症効果）マウスの左足に30マイクロリットル生理食塩水を、右足に2%カラギーナンを含む同量の生理食塩水を皮下投与しカラギーナン誘発性足浮腫を誘発させ、その足の体積変化を4時間後に測定した。コントロール区は、1mlの0.3%アルギン溶液を、実験群としてアスピリン30*

*0mg/kgと0.3%アルギン溶液、アスタキサンチンジエステル100mg/kgと0.3%アルギン溶液及びアスピリン100mg/kgとアスタキサンチンジエステル5mg/kgと0.3%アルギン溶液をそれぞれカラギーナン投与の1時間前に経口投与したマウスを用いて測定した。

【051】

カラギーナン誘発性足浮腫による
ラットの足の体積増加率

コントロール 区	67%
アスピリン300mg/kg 投与区	47%
アスタキサンチンジエステル 100mg/kg投与区	50%
アスピリン100mg/kg とアスタキサンチンジエス テル5mg/kg投与区	43%

【052】比較例3

（アスピリンの副作用軽減効果）年齢29歳から53歳の健康な男性100人を50人ずつ2つのグループに分け、一方にコントロールとしてアスピリン10mg/kg体重を、他方に実験区としてアスピリン10mg/kg体重とアスタキサンチンジパルミチン酸エステル（純度95%品）5mg/kg体重を内容を知らせずにソフトカプセルとして食後30分後に1日3回3日間経口投与し食欲不振、胸やけ、胃痛、悪心、嘔吐、耳鳴り、難

聴、めまい、頭痛、興奮、過呼吸、発疹、浮腫、鼻炎様症状、結膜炎、剥脱性皮膚炎等の副作用を試験開始時から試験終了後3日後までに生じたかどうかを聞き取り調査した。どれか1つでも症状が出た場合は1点として各区50人の合計点数をコントロール区と実験区で比較したところ、コントロール区の50人の合計点数が57点、実験区の合計が35点でアスタキサンチンジニステルのアスピリンの副作用軽減効果が確認された。

【053】実施例2

以下の処方により常法により消炎カゼ薬を製造した。

マレイン酸クロルフェラミン	0.5%
アセトアミノフェン	20.5%
無水カフェイン	6.0%
アセチルサリチル酸	20.0%
クエン酸カルベタベンタン	3.0%
グアヤコールスルホン酸カリウム	14.0%
ハイプロビルセルロース	9.0%
ステアリン酸マグネシウム	1.0%
アスタキサンチンジエステル	26.0%

【054】実施例3

* * 次の処方により常法により消炎胃腸薬を製造した。

塩酸セトラキサート	10%
炭酸水素ナトリウム	20%
タカジアスクーゼ	10%
合成ヒドロタルサイト	15%
オウバク末	5%
カンゾウ末	10%
アスタキサンチンジエステル	30%

【055】実施例4

※ ※ 次の処方に従い常法により消炎クリームを製造した。

スクワラン	10.0
ステアリン酸	8.0
ステアリルアルコール	5.0
ミツロウ	2.0
プロピレングリコールモノステアレート	3.0
ポリオキシエチレンセチルエーテル	1.0
アスタキサンチンジエステル	3.0
プロピレングリコール	12.0
パラベン	0.2
香料	0.5
精製水	残分

【056】実施例5

★ ★ 次の処方に従い常法により消炎乳液を製造した。

アボガド油	10.0
ベヘニルアルコール	0.5
ステアリン酸	0.5
グリセリン脂肪酸エステル	1.0
ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル	1.0
ポリオキシエチレンアルキルエーテル	0.5
アスタキサンチンジエステル	3.0
プロピレングリコール	10.0
パラベン	0.2
香料	0.5
精製水	残分

【057】実施例6

☆ 健康食品を製造した。

次の処方に従い常法により抗炎症剤入りソフトカプセル☆

EPA及びDHA含有魚油	40%
ゼラチン	17%
グリセリン	5%
グリセリン脂肪酸エステル	4%
ミツロウ	3%
ビタミンE	1%

アスクキサンチンジエステル

30%

【058】実施例7

* 康食品を製造した。

次の処方に従い常法により抗炎症剤入りタブレット状健*

ハイプロビルセルロース

9%

白糖

75%

ステアリン酸マグネシウム

1%

ビタミンC

10%

アスタキサンチンジエステル

5%

【059】実施例8

※を製造した。

次の処方に従い常法により抗炎症剤入り顆粒状健康食品※10

乳糖

75%

デンプン

9%

ビタミンC

4%

ビタミンE

1%

ゼラチン

1%

アスタキサンチンジエステル

10%

【060】実施例9

★した。

以下の処方に従い常法により抗炎症剤入り養毛剤を製造★

エタノール

60.0%

ヒマシ油

4.0

レゾルシン

0.8

メチルパラベン

0.1%

トウガラシチンキ

0.5%

α-トコフェロール

0.5%

アスタキサンチンジエステル

0.5%

精製水

残分

【061】実施例10

☆製造した。

次の処方に従い、常法により抗炎症剤入りシャンプーを☆

ラウリル硫酸トリエタノールアミン塩

16.0%

ラウリン酸ジエタノールアミド

3.0%

ポリアクリル酸トリエタノールアミン塩

0.5%

ジंकピリジニウム-1-チオール-N-オキサイド

1.0%

アスタキサンチンジエステル

0.5%

色素

微量

香料

0.5%

精製水

残分

【062】実施例11

◆た。

次の処方に従い常法により抗炎症剤入りリンスを製造し◆

塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム

1.4%

ステアリルアルコール

0.6%

グリセリルモノステアレート

1.5%

塩化ナトリウム

0.2%

アスタキサンチンジエステル

1.0%

精製水

残分

【063】実施例12

た。

次の処方に従い常法により抗炎症剤入り浴用剤を製造し

炭酸水素ナトリウム

35.5%

クエン酸

38.0%

ポリエチレングリコール

2.0%

酸化マグネシウム

1.0%

17

α-トコフェロール
 アスタキサンチンジエステル
 色素
 香料

18

0.5%
 25.0%
 微量
 2.0%

【064】実施例13

*た。

次の処方に従い常法により抗炎症剤入り歯磨きを製造し*

第二リン酸カルシウム二水和物	45.0%
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.5%
カラギーナン	0.5%
グリセリン	10.0%
ソルビトール	10.0%
サツカリンナトリウム	0.1%
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0%
塩化ナトリウム	2.0%
α-トコフェロール	0.5%
アスタキサンチンジエステル	1.0%
防腐剤	0.1%
香料	0.5%
精製水	残分

【065】実施例14

※した。

次の処方に従い常法により抗炎症剤入りうがい液を製造※

エチルアルコール	35.0%
グリセリン	14.0%
α-トコフェロール	0.5%
アスクキサンチンジエステル	1.0%
香料	0.1%
精製水	残分

【066】比較例4

(アスタキサンチンジエステルの物性) 本発明に使用できるイタノ冷凍社製アスタキサンチンジエステル含有オイルを高速液体クロマトグラムを用いて以下の条件で測定したところ、アスタキサンチンジエステルの極大ピークの保持時間が1分45秒であり、またアスタキサンチン類の全面積に対する面積比が61.2%であった。これに対し従来のアスタキサンチン及びアスタキサンチンのモノエステルを同じ条件で測定するとアスタキサンチンは3分01秒、アスタキサンチンジエステルは2分10秒に極大ピークが得られアスタキサンチンジエステル類と明確に分離できる。

【067】高速液体クロマトグラムの測定条件；ウォーターズ社製R P CマイクロボンドパックNH₂ (8mm. i. d x 100mm) のカラムを使用し、移動相にn-ヘキサン：2-プロパノール：メタノール=75：15：15を用いて、流速2ml/min. で移動相を流した時、紫外可視吸収スペクトル検出器で470nmの吸収を測定した。

【068】比較例5

(外用による過酸化脂質抑制作用) チャールズリバー(CRT) ICRヌードマウスを2群に分け、一方の群★

★には試験区として下表に示す前記実施例のイタノ冷凍社製アスタキサンチンジエステル含有抗炎症組成物各1.0gを2x4cmのコットン製ガーゼに均一に塗布し20個体のマウスの背側の一定場所に固定した。他の一群にはコントロールとして前記実施例よりアスタキサンチンジエステルのみを除いた組成物を同様に固定し1日1回同時間に新しいものと交換しそれを14日間継続した。又このガーゼ交換の前に炎症促進物質として脂質過酸化反応開始剤である2, 2'-アゾビス(2-アミノプロパン) ジヒドロクロライド(以下AAPHと略す) 3%(W/V) 濃度水溶液2mlを前記と同じサイズのガーゼに染み込ませ1日1回全個体の同一場所に3時間張り付けた。14日後マウスの背部試験箇所表皮中の過酸化脂質濃度(以下FBARSと略す)をチオバルビツール酸反応性物質測定法により測定し試験区とコントロールのTBARSの比率を求めその平均値を下表にまとめた。この結果試験区である本発明の抗炎症剤を張り付けたマウスの表皮のTBARSはコントロールに比較し優位に低く表皮の炎症を防止することが示唆された。この比較試験の結果により本発明の抗炎症剤の効果が確認された。

【069】

抗炎症剤名	T B A R S 比 (試験区 / コントロール区)
クリーム	0.81
乳液	0.76
焼毛剤	0.42
歯磨き	0.51
うがい液 (5% 溶液)	0.55

【070】比較例6

(経口による過酸化脂質抑制作用) スプラグーダウレイ系ラットにAAPH 10mg/kgを2% (W/V) 水溶液として強制経口投与し試験区には前記実施例の健康食品及び消炎剤 20mg/kgをコントロール区には実施例からアスタキサンチンジエステルを除いたものを経*

* 口投与した。摂餌、給水は自由とした。18時間後に小腸のTBARSを測定し比較例1と同様に試験区とコントロール区の比を求めた。結果は次表に示す通り本発明の健康食品及び消炎剤に過酸化脂質抑制作用が認められ抗炎症効果が確認された。

【071】

老化防止組成物名	T B A R S 比 (試験区 / コントロール区)
消炎剤 実施例2	0.57
消炎剤 実施例3	0.75
健康食品 実施例6	0.65
健康食品 実施例7	0.58
健康食品 実施例8	0.74

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

A61K 31/24
31/60
31/70

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

9455-4C